



PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN EL MANEJO DEL **EDEMA MACULAR DIABÉTICO (EMD)**

El EMD es la causa más importante de discapacidad visual severa en la población en edad laboral y debemos tratarlo lo antes posible para evitar una pérdida visual permanente. Las perspectivas futuras en el manejo del EMD están ligadas al concepto de medicina de precisión: una aproximación personalizada del paciente de acuerdo con sus características fenotípicas. Los biomarcadores de imagen permiten optimizar el tratamiento del EMD individualizándolo de acuerdo con el mecanismo patogénico predominante. Los principales biomarcadores inflamatorios son el desprendimiento del neuroepitelio subfoveal, la abundancia de puntos hiperreflectivos y los grandes quistes intrarretinianos de aspecto sólido. Estos últimos indicadores pueden fácilmente ser incorporados a la práctica clínica diaria como una valiosa herramienta en la toma de decisiones, pues predicen una buena respuesta a los corticoides intravítreos.



Dr. Javier Ascaso. Jefe de Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, Profesor Titular de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza e Investigador Asociado del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón)



Dra. Maribel López Gálvez. Jefe de Unidad de Retina, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Unidad de Retina de Clínica Baviera, Investigador del IOBA, Universidad de Valladolid e Investigador del Grupo de Ingeniería Biomedica de la Universidad de Valladolid

LA RETINOPATÍA DIABÉTICA ES LA CAUSA MÁS IMPORTANTE DE CEGUERA

en la población en edad laboral, siendo el edema macular diabético (EMD) el principal motivo de pérdida severa de visión en los pacientes diabéticos. El pronóstico visual del EMD está relacionado con la duración, la severidad del engrosamiento macular y el daño estructural inducido en las distintas capas de la retina. Por tanto, el objetivo principal de las terapias actuales debe ser preservar o mejorar la función retiniana reduciendo el edema antes de que este se cronifique y el daño sea irreversible, lo que sucede cuando el fluido extracelular acumulado destruye las conexiones entre fotorreceptores y células ganglionares.

El EMD responde a una etiopatogenia multifactorial y compleja, en la que intervienen tanto el aumento de la permeabilidad vascular como la inflamación. El equilibrio entre ambos mecanismos puede cambiar conforme el edema progresa, haciéndose el componente

inflamatorio más prominente en las fases avanzadas y crónicas de la enfermedad. En la actualidad, se dispone de dos tipos de fármacos aprobados para tratar este proceso, los fármacos antiVEGF y los sistemas de liberación prolongada de corticoides. Los antiangiogénicos constituyen la primera línea terapéutica, si bien un 40% de los pacientes con EMD responden a ellos de manera insuficiente probablemente por el control inadecuado del componente inflamatorio. Dada la posibilidad de tratar el edema con ambas opciones terapéuticas, el manejo de esta patología podría optimizarse individualizándolo hacia el mecanismo fisiopatológico predominante con un análisis detallado de las pruebas de imagen. No obstante, en la práctica diaria hay una necesidad no cubierta de definir exactamente, qué marcadores de imagen permiten distinguir los edemas en los que la inflamación juega un papel preponderante de los que no. En caso de que así sea, los fármacos antiinflamatorios

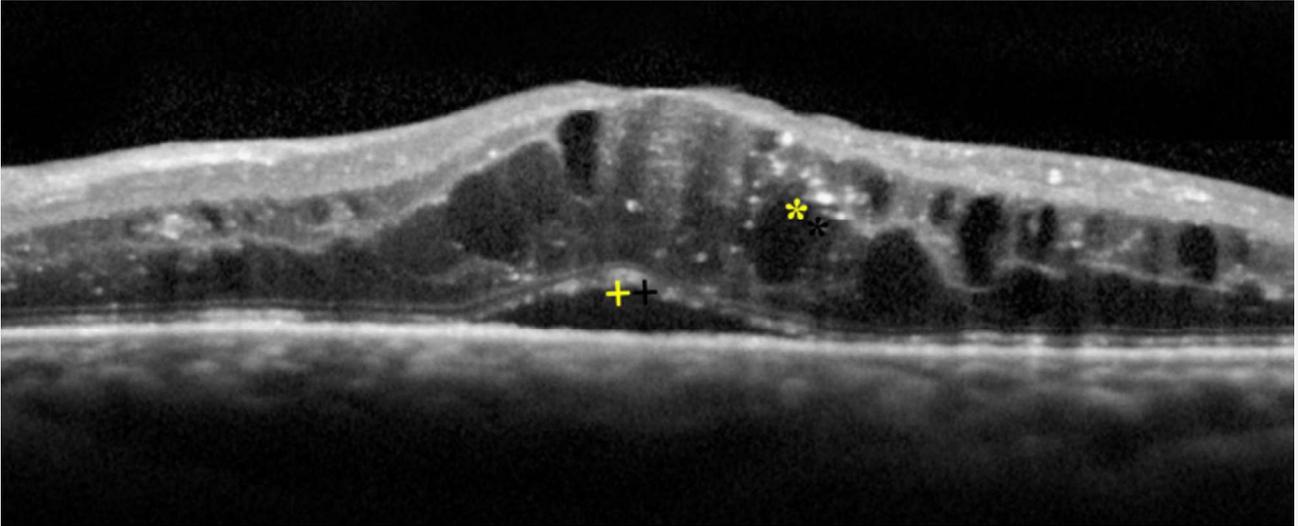


Figura 1. Edema macular diabético que muestra biomarcadores de carácter inflamatorio: fluido subretiniano (+) por desprendimiento neurosensorial a nivel foveal, abundantes puntos hiperreflectivos retinianos (*) y grandes quistes intrarretinianos, algunos de contenido proteináico.

de uso intravítreo ofrecen como ventaja adicional la posibilidad de reducir el número de visitas al tener un efecto más duradero, un aspecto que cobra una mayor importancia en una época de pandemia que obliga a reducir el número de visitas y procedimientos invasivos en nuestros centros hospitalarios.

Este artículo pretende resaltar el papel de estos biomarcadores en el momento actual y proporcionar unas recomendaciones prácticas en el manejo del EMD en la práctica clínica diaria. Se basan en la evidencia científica y en los últimos avances en técnicas de imagen que posibilitan una aproximación multimodal al diagnóstico de la patología retiniana. Permiten detectar precozmente las lesiones retinianas de la diabetes y predecir su pronóstico y la posible respuesta terapéutica. La tomografía de coherencia óptica (OCT) —ubicando las lesiones en las distintas capas retinianas— y la angio-OCT (OCTA) -poniendo de manifiesto los plexos capilares de la zona avascular foveal- ayudan a diagnosticar de manera rápida y precisa el EMD antes de que se manifieste clínicamente en el fondo de ojo, así como monitorizar su respuesta al tratamiento.

Los biomarcadores son indicadores medibles y objetivos de un proceso biológico, y en el caso del EMD pueden ser de tres tipos:

- Diagnósticos, que facilitan el diagnóstico precoz y orientan hacia el tipo de edema.
- Pronósticos, que informan de la evolución y la repercusión funcional
- Predictivos de la probable respuesta al tratamiento escogido.

Todos ellos juegan un papel esencial en el control del EMD y la retinopatía diabética, pero en el caso del EMD son los conocidos como “*biomarcadores de imagen*”, los que permiten tener un mejor conocimiento del mecanismo patogénico involucrado en el desarrollo del mismo y de su posible evolución. Algo que adquiere especial relevancia cuando existen distintas alternativas terapéuticas al tratarse de un proceso de etiopatogenia multifactorial y compleja. Es posible escoger, de esta manera, tratamientos más individualizados lo que conlleva un mejor resultado visual y a largo plazo mejores resultados en salud.

De hecho, el interés por estos biomarcadores y la posibilidad de optimizar el resultado eligiendo la opción más adecuada para cada paciente es cada vez mayor. Si bien de partida hay algunos cambios estructurales en la OCT que ya nos anticipan que, sea cual sea la opción, las posibilidades de que se recupere son menores, sobre todo, si hay una disrupción de la zona de los elipsoides, una desorganización de las capas internas de la retina en el área central.

Por ello es importante, no solo en los edemas de reciente aparición considerados como *naive*, sino también en los edemas refractarios, a la hora de valorar el cambio, actuar de manera precoz antes de que el deterioro sea mayor. A día de hoy, y a pesar del éxito conseguido por la terapia antiangiogénica intravítrea en el control del edema macular diabético, hay más de un 40% de pacientes en los que no se obtiene la respuesta favorable esperada y en los que es necesario realizar un cambio de aproximación terapéutica.

Dentro de los biomarcadores identificados y relacionados con la inflamación destacan los puntos

hiperreflectivos. Puntos que para muchos autores son acúmulos subclínicos de lipoproteínas que se extravasan tras la ruptura de la barrera hematorretiniana interna y se depositan a nivel intraretiniano mientras que para otros no son más que células de la microglía activadas. Como características principales destaca una reflectividad semejante a la de las fibras nerviosas, la ausencia de sombra posterior y un tamaño que supera las 30 micra. Inicialmente se localizan en las capas internas, aunque migran con posterioridad hacia las capas externas.

Su número y tamaño deben de ser vigilados pues se modifica tras el tratamiento cuando la respuesta es favorable, mientras que su pronta reaparición o persistencia hace presagiar una reactivación del edema y la necesidad de volver a tratar

Para muchos autores los puntos hiperreflectivos son indicadores de cronicidad, de respuesta favorable a los corticoides de ahí que ante la presencia de fluido subretiniano, quistes de gran tamaño y abundantes hiperreflectivos la opción más indicada para muchos es el implante de dexametasona.

Una decisión inequívoca si además hay un gran DSN acompañando a esos puntos hiperreflectivos.

Todo esto se ve corroborado al observar que el empleo de corticoides intravítreos en muchos de estos casos se acompaña de una reducción marcada de los puntos del fluido subretiniano y de la mejoría de la agudeza visual. Una mejoría que es tanto más marcada cuanto antes se inicia el tratamiento.

Lo cierto es que, en un edema de larga evolución o crónico, la disrupción de la zona de elipsoides-membrana limitante externa y la desorganización de las capas retinianas internas (DRIL) son claros biomarcadores pronósticos de la repercusión funcional que puede llegar a tener esta enfermedad. Una desorganización de las capas internas en el milímetro central que supera el 50%, es un claro indicador de un mal pronóstico funcional independientemente de la opción terapéutica escogida. Su evolución es además un indicador de pronóstico, ya que un aumento del DRIL durante 4 o más meses implica una caída de la agudeza visual de aproximadamente 1 línea. Detener la progresión del DRIL y reorientar el tratamiento se convierte en una prioridad y aquí es donde los biomarcadores desempeñan también un papel clave.

Muy recientemente, a biomarcadores de OCT se les han añadido los procedentes de otras técnicas de imagen. Las anomalías microvasculares y zonas de no perfusión capilar periférica detectables con retinografía/angiografía de campo ultra amplio, la hiperautofluorescencia foveal

evaluada por medio de la autofluorescencia de fondo, así como los precoces cambios microvasculares detectados por la OCTA en los plexos capilares perifoveales indicativos de isquemia macular, la medición del espesor coroideo subfoveal y distintos índices de vascularización coroidea.

Dado que la inflamación juega un papel esencial en la patogenia de la retinopatía diabética y el edema macular, los marcadores de imagen sugestivos de la presencia de la misma juegan un papel clave en el abordaje de estas temibles complicaciones de la diabetes. Ofrecen una evaluación clínica no invasiva de la respuesta inflamatoria retiniana inducida por la diabetes mellitus, y se han postulado como una herramienta útil para monitorizar la gravedad y la posible evolución. No solo la presencia de estos biomarcadores inflamatorios como el tipo morfológico de edema caracterizado por desprendimiento del neuroepitelio (DNE) subfoveal, la abundancia de puntos hiperreflectivos retinianos y/o la existencia de grandes quistes intraretinianos, (Figural) es importante, sino que también su evolución y los cambios inducidos por el tratamiento permiten llevar a cabo un mejor abordaje. La incorporación de estos indicadores a los algoritmos de decisión en la práctica clínica diaria puede convertirse en una valiosa herramienta en la toma de decisiones, pues predicen una buena respuesta a los corticoides intravítreos. Otros posibles biomarcadores de reciente aparición requerirán de ulteriores estudios para validar su potencial contribución al manejo del EMD ☺

Referencias

- Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, Loewenstein A, Chakravarthy U, Koh A, Augustin A, de Smet MD, Chhablani J, Tufail A, García-Layana A, Sudhalkar A, Mathis T. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(6):573-584. doi: 10.1177/1120672119857511.
- Figueira J, Henriques J, Carneiro Â, Marques-Neves C, Flores R, Castro-Sousa JP, Meireles A, Gomes N, Nascimento J, Amaro M, Silva R. Guidelines for the Management of Center-Involving Diabetic Macular Edema: Treatment Options and Patient Monitoring. *Clin Ophthalmol* 2021; 15:3221-3230. doi: 10.2147/OPHTH.S318026. eCollection 2021.
- Downey L, Acharya N, Devonport H, Gale R, Habib M, Manjunath V, Mukherjee R, Severn P. Treatment choices for diabetic macular oedema: a guideline for when to consider an intravitreal corticosteroid, including adaptations for the COVID-19 era. *BMJ Open Ophthalmol* 2021;6(1): e000696. doi: 10.1136/bmjophth-2020-000696. PMID: 34192155; PMCID: PMC8088120.
- Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. "Guías de Práctica Clínica de la SERV". Marzo 2019. Disponible en www.serv.es
- Carnota-Méndez et al. OCT-Angiography Changes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Intravitreal Dexamethasone Implant. *Clinical Ophthalmology* 2022;16 247-263